Aus der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Lempp
der Nervenklinik der Universität Tübingen

DIE BEDEUTUNG LIQUORZYTOLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN FÜR DIE DIAGNOSTIK FRÜHKINDLICHER HIRNSCHÄDIGUNGEN IN DER KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von
Karl-Heinz Pluta
aus
Dessau

1979

Aus der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Lempp
der Nervenklinik der Universität Tübingen

DIE BEDEUTUNG LIQUORZYTOLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN FÜR DIE DIAGNOSTIK FRÜHKINDLICHER HIRNSCHÄDIGUNGEN IN DER KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von
Karl-Heinz Pluta
aus
Dessau

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
Berichterstatter: Professor Dr. R. Lempp

Fotodruck H. Resch · Georgstraße 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

Die Bedeutung liquorzytologischer Untersuchungen für die Diagnostik frühkindlicher Hirnschädigungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

von K.-H. Pluta

1. Einleitung und Fragestellung
1.1. Frühkindliche Hirnschädigung
1.2. Liquordiagnostik
1.3. Bedeutung der Liquorzelldiagnostik nach SAYK
1.4. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

2. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse
2.1. Klinische Daten
2.2. Liquorzytologische Untersuchungsmethoden
2.3. Untersuchungsergebnisse jeweils in Korrelation zu Befunden des Liquor cerebrospinalis
2.3.1. Anamnese
2.3.2. Psychiatrisch-neurologische Befunde
2.3.3. Cerebral-organische Anfälle
2.3.4. Technische Untersuchungen

3. Statistische Berechnung

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

1.1. Frühkindliche Hirnschädigung:

Die psychische und emotionale Entwicklung eines Kindes steht unter dem Einfluß mannigfaltiger Umweltfaktoren. Dabei auftretende Anpassungsschwierigkeiten werden in der kinderpsychiatrischen Literatur u.a. mit zentral-nervösen Leistungseinbußen, insbesondere mit circumskripten, inselartigen Leistungsstörungen, in Verbindung gebracht. Derartige Teilleistungsstörungen können in vielfältiger Kombination und in verschiedensten Leistungsbereichen manifest werden. Ursächlich kommen neben konstitutionellen Komponenten und Umweltfaktoren auch frühkindliche Hirnschädigungen in Betracht, die das Gehirn während seiner Entwicklungsphase zwischen dem 6.Schwangerschaftsmonat und dem Ende des 1.Lebensjahres treffen können.

Das von LEMPP (1970) als "Frühkindliches exogenes Psychosyndrom" genannte Krankheitsbild -wesentlich durch eine Eigensteuerungsschwäche gekennzeichnet- wird mit einer frühkindlichen Hirnschädigung in einem ursächlichen Zusammenhang gesehen. Da es jedoch in aller Regel zu Überlagerungen durch sekundäre Neurotisierungsprozesse kommt, gestaltet sich im Einzelfall die pathogenetische Differenzierung recht schwierig.

Unter dem suggestiven Einfluß der Arbeit von STRAUSS und LETHINEN aus dem Jahre 1947 wurde versucht, eine Korrelation herzustellen zwischen Komplikationen in der Graviditität und während der Geburt sowie leichten neurologischen Symptomen und auffälligen EEG-Befunden mit dem Ziel, die Diagnose eines sogenannten leichten Hirnschadens zu stellen. Unter der Bezeichnung "minimal brain dysfunctionsyndrome" wurden folgende Symptome bei fehlender oder verminderter Intelligenz zusammengefaßt:

Spezifische Lernfähigkeit
Leichte Störungen der motorischen Koordination
Hyperkinesie
Emotionale Labilität.

Auf die Problematik, eine kausale Beziehung zwischen frühen Traumata und erst später manifest werdenden Teilleistungsausfällen herzustellen, hat PRECHTL (1973) in einer kritischen Auseinandersetzung hingewiesen. Das kindliche Nervensystem ist von dem des Erwachsenen in Struktur und Funktion qualitativ unterschieden. Dabei ist auch seine morphologische und funktionelle Pathologie andersartig. Daraus resultierte die Notwendigkeit, neue Untersuchungstechniken zu entwickeln, zumal auch tierexperimentelle Ergebnisse nicht unmittelbar auf den Menschen übertragen werden konnten, da z.B. Circumskripte und isolierte Läsionen beim Kind nur selten entstehen. Gesicherte Erkenntnisse aus der Neurologie des Erwachsenen, bei denen vom neurologischen Symptom auf Lokalisation und Umfang des Defektes geschlossen werden kann, lassen sich nicht auf das Nervensystem des Kindes, das sich noch im Entwicklungsprozeß befindet, übertragen.

Da zentral-nervöse Teilleistungsstörungen gehäuft zu neurotischen Entwicklungen im Kindes- und Erwachsenenalter führen können, besteht von Seiten der Klinik ein erhebliches Interesse an einer sicheren ätiologischen Zuordnung, dies um so mehr, als eine eventuell mögliche wirksame Prophylaxe die häufig auftretenden Betreuungs- und Behandlungsprobleme vermindern könnte.

Die diagnostischen Bestrebungen stützen sich auf testpsychologische Leistungsprofile, die Erfassung von Verhaltensmustern sowie die Überprüfungen der motorischen Leistungsfähigkeit und die Wahrnehmung der Sinnesorgane. Dabei wird andererseits versucht, eine Korrelation von Ergebnissen des EEG, der Pneumencephalographie und der neuro-radiologischen Schädeluntersuchungen zur Liquordiagnostik herzustellen. Ergänzend werden anamnestische Daten als ein bedeutsamer Parameter zusätzlich ausgewertet.

Obwohl es bei schwereren Anfällen gelingt, derartige Zusammenhänge herzustellen, z.B. bei der Cerebralparese oder dem hoch-

gradigen Schwachsinn, lassen alle diese Methoden bei der Erfassung minimaler Störungen im Stich. Auf die Fragwürdigkeit von vorwiegend statistischen Korrelationen hat PRECHTL (1970) hingewiesen. Ähnlich begründen STEIN und SCHLANGE (1971) die in der Literatur angegebenen Häufigkeitsdifferenzen zwischen 0,4 % und 25 %.

.2. Liquordiagnostik:

In der neurologischen Diagnostik besitzt die Analyse des Liquor cerebrospinalis eine richtungsweisende Bedeutung. Neben akuten Krankheitsbildern des Zentralnervensystems führen auch chronische Prozesse zu spezifischen Änderungen verschiedener Liquor-Parameter.

Die Diagnose einer schweren sogenannten frühkindlichen Hirnschädigung wie etwa einer Little'schen Erkrankung oder hochgradigem Schwachsinn, bereitet im allgemeinen keine großen Schwierigkeiten. Sie ist immer durch Elektroencephalographie, Pneumencephalographie, Röntgen-Schädelaufnahmen, neurologische oder psychologische Untersuchungen zu verifizieren.

Schwierigkeiten entstehen vor allem bei der Diagnostik der leichten Hirnschädigung (minimal brain dysfunction-demage). Hier lassen sich in der Regel nur bei einzelnen Untersuchungsmethoden pathologische Befunde nachweisen, die aber schwer zuzuordnen sind. Schließlich werden Korrelationen zu anamnestischen Daten gesucht und eventuell auch gefunden, die dann zur endgültigen Diagnose einer frühkindlichen Hirnschädigung führen. Es liegt auf der Hand, daß auf diese Weise sowohl falsch positive als auch falsch negative Diagnosen möglich sind. STEIN und SCHLANGE (1971) erklären damit in einer Literaturübersicht die Schwankungsbreite zwischen 0,4 und 25 %. Jede mögliche zusätzliche Untersuchungstechnik, die eine diagnostische Hilfe sein könnte, ist daher als sinnvoll anzusehen. Ob diesbezüglich die zytologische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis eine entsprechende Bedeutung erlangen kann, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

1.3. Bedeutung der Liquorzelldiagnostik nach SAYK:

Die Geschichte der Liquorzytologie ist ~~als und~~ wesentlich durch die Entwicklung von speziellen zytologischen Methoden bestimmt. Nach Einführung der Lumbalpunktion nach QUINCKE (1891) wurden Kammern zur Zellzählung entwickelt, die zum Teil bis heute Anwendung finden (FUCHS u. ROSENTHAL, 19o4; NAGEOTTE, 1911; JESSEN, 1937). Ebenso wurden im gleichen Zeitraum unterschiedliche Methoden zur Zellanreicherung entwickelt. Im wesentlichen handelt es sich um Methoden des Sedimentierens mittels Zentrifuge (WIDAL, SICARE u. RAVAUD, 19o1; NISSL, 19o4) und um eine Einbettungsmethode zur histologischen Aufarbeitung des Sediments (ALZHEIMER, 19o7). So konnte 1911 eine umfangreiche Beschreibung der Liquorzellen mit entsprechenden Abbildungen veröffentlicht werden (SCESI, 1911; REHEM et al 1913). Schon 193o (REHM) bzw. 1936 (JESSEN) wurden brauchbare Atlanten zur Zelldifferenzierung gedruckt. Neuerdings wurde von OEHMICHEN (1976) eine Einführung mit Atlas über die Zytologie des Liquor cerebrospintalis veröffentlicht. Dennoch hing bislang die qualitative Zellauswertung in der klinischen Routine gegenüber der Zellzählung zurück. Der Grund lag in der noch unzureichenden Methodik der Zellanreicherung und Zelldarstellung. Auch die Beobachtung der Zellen im Phasenkontrastmikroskop brachte noch keine wesentliche Änderung (MÜLLER u. v.DÖBELN, 1948).

Die entscheidende methodische Verbesserung erbrachte die Einführung der spontanen Sedimentationstechnik, die von WEDEMEYER (1935) erstmals erprobt und von SCHÖNENBERG (1949) wiederentdeckt wurde. Diese Methode ist von SAYK (1954) schließlich verfeinert worden und wird bis heute in Europa vorwiegend angewandt.

Eine zweite Methode ist die Membran-Filter-Technik, die zunächst zur zytologischen Untersuchung verschiedener anderer Körperflüssigkeiten entwickelt wurde (SEAL, 1956), bis sie, leicht modifiziert, auch für die liquorzytologische Untersuchung Anwendung fand und seitdem vorwiegend in den USA verbreitet ist (HUTTON, 1958).

1.4. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung:

In den letzten Jahren wurden relativ viele Arbeiten über liquorzytologische Probleme und Befunde in den verschiedensten Zeitschriften publiziert (Literaturübersicht s. OEHMICHEN, 1976).

In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Frage gestellt, inwieweit nun die Liquordiagnostik, insbesondere die Liquorzytologie, hilfreich sein kann, die Diagnose frühkindliche Hirnschädigung auch zu einem späteren Entwicklungszeitpunkt zu stützen. Hierzu liegen Untersuchungen sowohl zum Zeitpunkt der Neugeborenenperiode vor (SOLCHER, 1968; BISCHOFF und ZÖBELI-VASSALLI, 1962; HEIDRICH und NIDNER, 197o; SÖRNÄS, 1972). Daneben wurden auch Einzelbeobachtungen bei älteren Kindern mit frühkindlicher Hirnschädigung mitgeteilt (SHESTER et al 1971; OLICHER, 1964 und 1966; WIECZOREK und GREGER, 1965).

OEHMICHEN und SCHÜTZE (1972) teilen in ihrer Arbeit erste Ergebnisse mit, die Hinweise für unspezifische zytologische Veränderungen bei frühkindlicher Hirnschädigung ergaben. In dieser Publikation wurden 1o8 ausgesuchte Patienten mit der klinischen Diagnose frühkindliche Hirnschädigung mit Verhaltensstörungen, Minderbegabung und (oder) Anfallsleiden zusammengefaßt. Alle Patienten sind liquorpunktiert worden. Die liquorzytologischen Präparate wurden retrospektiv auf möglicherweise vorhandene zytopathologische Veränderungen untersucht. Dabei beobachteten die Autoren von 97 Patienten mit klinisch gesichertem organischen Befund in 76 Fällen liquorzytologische Veränderungen, die als Hinweis auf eine organische Schädigung verstanden werden könnten. Es handelte sich dabei um unspezifische, mesenchymale Reaktionen. Diese Zellbildveränderungen wurden am häufigsten (ca. 9o %) bei Kindern mit cerebral-organischen Anfällen als führendem Symptom beobachtet. Ebenso konnten bei Kindern mit Verhaltensstörungen und Minderbegabung auf dem Boden einer frühkindlichen Hirnschädigung in 65-7o % der Fälle liquorzytologische Veränderungen nachgewiesen werden.

In einer Dissertation von MÜLLER-SCHAUENBURG (1971) wurde untersucht, ob sich eine Korrelation zwischen Liquorzellbild und anderen Befunden einer vermeintlichen frühen Hirnschädigung herstellen läßt. Hierzu wurden liquorzytologische Befunde von 249 stationär aufgenommenen Kindern der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Univ.-Nervenklinik Tübingen ausgewertet und in Beziehung gesetzt zu Anamnese, klinischer Diagnose, Elektroencephalographie und Pneumencephalographie. Die überwiegende Anzahl der Liquorpunktionen wurde anläßlich eines Pneumencephalogrammes vorgenommen, nur wenige unter dem Verdacht auf einen entzündlichen Prozeß. Zur Untersuchung gelangte immer die erste Portion des vor der Luftfüllung gewonnenen Liquors. Die zytologischen Präparate wurden nach dem Sedimentkammerverfahren von SAYK hergestellt und nach der Methode von PAPPENHEIM gefärbt. Bemerkenswert war dabei das Vorkommen von Fibrozyten in Korrelation mit Monozyten und Histiozyten bei Ernährungsstörungen im Säuglingsalter, wobei lediglich die Fibrozyten eine deutliche Altersabhängigkeit aufwiesen; sie waren am häufgisten bei kleinen Kindern vorhanden. Weder entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems noch andere Störungen der Gravidität und des Säuglingsalters wiesen auffällige Zellbildveränderungen des Liquors auf. Selbst bei Kindern mit pathologischen Befunden im Pneumencephalogramm, das ja meist Zeichen von generalisierten Schadenseinwirkungen ist, wurde eine Häufung von Zellbildveränderungen nicht gefunden. Dagegen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischen Zellbildveränderungen und herdförmigen bzw. generalisierten Krampfpotentialen im Elektroencephalogramm: Hierbei wurden häufiger Monozyten im Liquor nachgewiesen als bei Patienten mit normalem EEG. Außerdem bestanden Hinweise darauf, daß unspezifische Herdbefunde und herdförmige Krampfpotentiale mit einem vermehrten Vorkommen von Histiozyten verbunden sein können. Eine Korrelation zu erhöhter Liquorzellzahl bestand nicht. Auf Grund dieser Zusammenhänge ließe sich vermuten, daß sich hinter diesen liquorzytologischen Veränderungen vorzugsweise umschriebene Prozesse in den Hirnhäuten oder im oberflächennahen Hirnparenchym verbergen könnten.

2. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse:

Im Gegensatz zu den bisher vorliegenden retrospektiven Studien wurden diese Ergebnisse mit geänderter Methodik in der vorliegenden Arbeit überprüft.

2.1. Klinische Daten:

Mit Unterstützung durch Herrn OEHMICHEN vom Institut für Hirnforschung der Universitätsklinik Tübingen wurden in einer prospektiven Studie bei insgesamt 101 unausgesuchten Kindern (Mädchen und Buben) aus einer Jugendpsychiatrischen Abteilung liquorzytologische Untersuchungen durchgeführt. Diese Kinder befanden sich mit vielfältigen neurologisch-psychiatrischen Krankheitsbildern in stationärer Untersuchung. Bei ihnen wurden zur Sicherung der Diagnose frühkindliche Hirnschädigung Liquorpunktionen vorgenommen, in aller Regel im Rahmen einer gleichzeitig durchgeführten Pneumencephalographie. Die Auswertung der Liquorpräparate erfolgte ausnahmslos ohne Kenntnis der klinischen Diagnose bzw. ohne jedwede klinische Information. Die klinische Datenerhebung erfolgte bei allen Kindern nach den sonst üblichen mehrdimensionalen Untersuchungsmethoden. Eine spezielle klinische Diagnostik im Sinne der hier vorliegenden Arbeit erfolgte nicht.

Unter Anwendung eines besonderen statistischen Erhebungsbogens wurden die Aufzeichnungen in den Krankengeschichten ausgewertet (siehe Abb. 1).

Neben einer ausführlichen Anamnese wurden neurologische Symptome, Petit-Mal- und Grand-Mal-Anfälle, psychische Auffälligkeiten, intellektuelle Teilleistungstests sowie EEG-Befunde, Röntgen-Schädeluntersuchungen und Pneumencephalographie ausgewertet. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis gewidmet.

2.2. Liquorzytologische Untersuchungsmethode:

Die Präparation des Liquors erfolgte entsprechend der modifizierten Methode nach SAYK, wie sie bei OEHMICHEN (1976) angegeben wurde: ca. 3 ml Liquor wurden sofort nach Entnahme

Lfd.Nr.: Liquor-Nr.: Krbl.-Nr.:
Name: geb.:

Abbildung 1

A - ANAMNESE

		keine Angaben	vorhanden
1.	pränatale Störungen	0	0
2. a)	allgemeine perinat. Störungen	0	0
b)	Frühgeburtlichkeit	0	0
3. a)	allgem. Stör. d. Säuglingsentwicklung	0	0
b)	Infektionen	0	0
c)	Ernährungsstörungen	0	0
d)	Trauma	0	0
e)	Hypoxie	0	0
4. a)	allgem. spätere Krankheiten	0	0
b)	Infektionen m. cerebr. Sympt.	0	0
c)	Infektionen ohne cerebr. Sympt.	0	0
d)	Schädel-Hirn-Trauma	0	0
5.	Psychomotorische Entwicklungsverzög.	0	0

B - BEFUNDE

1. a)	neurologische Störungen	0	0
b)	Eigenreflexe: lebhaft 0 schwach 0		
2.	psychische Störungen	0	0
3. a)	allgemeine Bewegungsstörungen	0	0
b)	choriforme Bewegungsunruhe	0	0
c)	extrapyramidale Bewegungsstör.	0	0
4. a)	intellektuelle Teilleistungsst.	0	0
b)	I. Q. über 11o	0	0
c)	I. Q. 9o - 11o	0	0
d)	I. Q. 7o - 9o	0	0
e)	I. Q. unter 7o	0	0
5. a)	Grand Mal	0	0
b)	Petit Mal	0	0
c)	unter 1/2 Jahr	0	0
d)	über 1/2 Jahr	0	0
6. a)	EEG unauffällig	0	0
b)	EEG geringe Abweichungen	0	0
c)	EEG schwere AV	0	0
d)	EEG Krampfpotentiale	0	0
e)	EEG Herdbefund	0	0
7. a)	Rö.-Schädel, unauffällig	0	0
b)	Rö.-Schädel, pathologisch	0	0
c)	PEG unauffällig	0	0
d)	PEG pathologisch	0	0
8. a)	fieberhafter Infekt bis 14 Tage v.P.	0	0
b)	afebriler Infekt bis 14 Tage v.P.	0	0
9.	Liquor: Zellzahl.....ges. Eiw..... E.Q.		
1o.	Liquor-E.phorese: V..... A		
11.	Letzter Anfall:		
12.	Klinische Diagnose:		

C - ZYTOLOGIE

1. Lymphozyten: % Monozyten: %
2. Reaktion: lymphozyt. 0 mono. 0 lymph.-monoz. 0
3. kein pathologischer Befund:

in das Institut für Hirnforschung transportiert, sodaß zwischen Punktion und Präparation maximal 3o Minuten vergingen. Die Sedimentation dauerte ca. 6o Minuten. Anschließend erfolgte die Färbung nach PAPPENHEIM; die Differenzierung erfolgte nach der folgenden Nomenklatur:

Rundzellen: worunter vorwiegend kleine Lymphozyten verstanden wurden;

Mononukleäre Phagozyten: worunter die Summe der als monozytoide Zellen, aktivierte monozytoide Zellen und als Makrophagen angesehene Zellelemente zusammengefaßt wurden;

weitere Zellelemente: hierzu wurden neutrophile Granulozyten, Erythrozyten und liquorraumbegrenzende Zellen gerechnet.

Pro Präparat wurden jeweils 1oo Zellen ausgezählt und auf diese Weise ein Differentialzellbild (Zytogramm) erstellt. Eine zusammenfassende Wertung der Befunde erfolgte entsprechend den von OEHMICHEN (1976) angegebenen Kriterien der pathologischen Zellzusammensetzung. Alle klinisch-relevanten Befunde, anamnestische Daten sowie Zytogramm des Liquor cerebrospinalis wurden für jeden einzelnen Patienten erfaßt (siehe Abbildung 2).

2.3. Untersuchungsergebnisse:

Eine statistische Auswertung der erhaltenen Datenvielfalt wäre nur mit einem enormen Aufwand (Computer-Analyse) durchführbar gewesen. Wegen der begrenzten Fallzahl (N = 1o1) und der kleinen Gruppenbildungen erschien dies gleichfalls nicht sinnvoll. Andererseits war eine Vergrößerung des Patientenkollektivs nicht mehr möglich, nachdem in der Zwischenzeit mit der Computer-Thomographie eine zwar aufwendige, aber den Patienten doch wesentlich geringer belastende Untersuchungsmethode zur Verfügung steht. Aus diesem Grunde wurden in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie die Untersuchungstechniken der Pneumencephalographie und der Liquoruntersuchung zur Sicherung der Diagnose frühkindliche Hirnschädigung im Einklang mit anderen Kliniken weitgehend aufgegeben. Dies

fiel um so leichter, als der differentialdiagnostische Aussagewert der bislang angewandten Methoden und die Unsicherheit der sich daraus ableitenden therapeutischen Konsequenzen in keinem vertretbaren Verhältnis mehr zur Belastung und zur Gefährdung des untersuchten Kindes standen. Somit wurde eine Zusammenfassung der hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse erforderlich, um das Material auswertbar zu gestalten. Dies erfolgte nach einem in Abb. 2 wiedergegebenen Schema (s.Abb. 2).

Unter der Rubrik "fragliche Belastung" bzw. "fraglicher Befund" subsummierten wir nicht sicher zuzuordnende Grenzbefunde wie z.B. eine lange Geburtsdauer, elektroencephalographische Allgemeinveränderungen, Liquorzellzahlen von 7/3 bis 12/3 Zellen u.a.

Entsprechend unserer Fragestellung haben wir anamnestische Daten und klinische Untersuchungsergebnisse (psychiatrisch-neurologische Befunde, cerebral-organische Anfälle und technische Untersuchungsergebnisse) mit den Befunden der Liquorzelldiagnostik (Zellzahl, Eiweiß und Zytologie) in Beziehung gesetzt (s. Tab. 1-8)..

Abbildung 2

A ANAMNESE

1.1.	keine Belastung	0
1.2.	fragl. Belastung	0
1.3.	sicher Belastung	0

B BEFUNDE

1. psychiatr.-neurol. Befunde

1.1.	keine Belastung	0
1.2.	fragl. Belastung	0
1.3.	sicher Belastung	0

2. cerebr.-org. Anfälle

2.1.	keine Belastung	0
2.2.	fragl. Belastung	0
2.3.	sicher Belastung	0

3. techn. Untersuch. (EEG,RÖ.SCHÄ u. PEG)

3.1.	kein Befund	0
3.2.	fragl. Befund	0
3.3.	sicher Befund	0

C LIQUOR

1. Zellzahl

1.1.	normal	0
1.2.	fragl.	0
1.3.	pathol.	0

2. E.W.

2.1.	normal	0
2.2.	fragl.	0
2.3.	pathol.	0

3. Zytologie

3.1.	lymphoz. Reaktion	0
3.2.	monoz. Reaktion	0
3.3.	lymph/monoz. Reaktion	0
4.1.	überw. Lymphoz.	0
4.2.	überw. Monoz.	0
4.3.	gleiche Anteile	0

2.3.1.

Tabelle 1

Anamnestische Daten zu Liquorzellzahl und Liquoreiweiß

C	1.1	1.2.	1.3	2.1	2.2	2.3
A 1.1	16	1	2	13	2	4
1.2	18	5	6	24	5	0
1.3	37	6	10	45	7	1

Tabelle 1: Normaler Eiweißgehalt im Liquor trotz anamnestisch sicherer Belastung; ebenso keine pathologische Eiweißvermehrung bei anamnestisch fraglicher Belastung.

Tabelle 2

Anamnestische Daten zu liquorzytologischen Befunden

C	3.1.	3,2	3.3	4.1	4.2	4.3
A 1.1	12	7	0	10	8	3
1.2	14	12	3	17	11	1
1.3.	16	32	5	18	31	4

Tabelle 2: Monozytäre Reaktion bzw. überwiegend Monozyten bei anamnestisch sicherer Belastung.

Tabelle 3

Psychiatrisch-neurologische Befunde zu Zellzahl und Eiweiß im Liquor

C	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3
B 1.1	14	2	1	14	1	2
1.2	13	2	3	14	3	1
1.3	44	8	14	54	10	2

Tabelle 3: Normales Liquor-Eiweiß bei sicher nachgewiesenen psychiatrisch-neurologischen Befunden; unauffällige Liquorzellzahl bei fehlender psychiatrisch-neurologischer Belastung.

2.3.2.

Tabelle 4

Psychiatrisch-neurologische Befunde zu liquorzytologischen Befunden

C	3.1	3.2	3.3	4.1	4.2	4.3
B 1.1	11	6	0	10	6	1
1.2.	8	8	2	7	9	2
1.3	23	37	6	28	35	3

Tabelle 4: Bei sicherer psychiatrisch-neurologischer Belastung überwiegend Lymphozyten; gleiche Anteile an Lymphozyten und Monozyten ohne Nachweis einer psychiatrisch-neurologischen Belastung.

Tabelle 5

Cerebral-organische Anfälle zu Zellzahl und Eiweiß im Liquor

C	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3
E 2.1	50	7	11	56	10	2
2.2	1	0	4	2	2	1
2.3	20	5	3	24	2	2

Tabelle 5: Normales Liquor-Eiweiß und normale Liquor-Zellzahl ohne Nachweis cerebral-organischer Anfälle; ebenso keine Eiweißerhöhung und normale Liquor-Zellzahl bei fraglicher Belastung mit cerebral-organischen Anfällen.

Tabelle 6

cerebral-organische Anfälle zu liquorzytologischen Befunden

C	3.1	3.2	3.3	4.1	4.2	4.3
B 2.1	29	32	7	31	33	4
2.2	3	2	0	3	1	1
2.3	10	17	1	11	16	1

Tabelle 6: Überwiegend Monozyten bzw. überwiegende monozytäre Reaktion ohne Anhalt für cerebral-organische Anfälle; sehr selten Monozyten bzw. monozytäre Reaktion bei fraglicher Belastung mit cerebral-organischen Anfällen.

Tabelle 7

Technische Untersuchungen zu Zellzahl und Eiweiß im Liquor

C	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3
B 3.1	12	4	6	15	4	3
3.2	18	2	1	18	1	2
3.3	41	6	11	49	9	0

Tabelle 7: Bei sicher pathologischem Nachweis technischer Befunde (EEG, Rö-Schädel, PEG) normales Eiweiß und normale Zellzahl im Liquor; ebenso kaum pathol. Eiweißgehalt im Liquor bei fraglich pathologischem Nachweis technischer Befunde.

Tabelle 8

Technische Untersuchungen zu liquorzytologischen Befunden

C	3.1	3.2	3.3	4.1	4.2	4.3
B 3.1	7	13	2	8	12	2
3.2	7	12	2	6	13	2
3.3	28	26	4	31	25	2

Tabelle 8: Überwiegend Lymphozyten in Korrelation mit sicherem pathologischem Nachweis technischer Untersuchungsbefunde; gleiche Anteile Lymphozyten und Monozyten bei unauffälligen technischen Untersuchungsbefunden.

3. Statistische Berechnung:

Die statistische Auswertung des vorgestellten Untersuchungsmaterials erfolgte mit Unterstützung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen *).

Eine erste Sichtung ließ statistisch signifikante Beziehungen nicht erkennen. Um eine Überprüfung Chi-Quadrat-Methode zu ermöglichen, wurden einmal die Rubriken "keine Belastung" und "fragliche Belastung" zusammengefaßt und gegen "sichere Belastung" gestellt; zum anderen "fragliche und sichere Belastung" gegen "keine Belastung" in Relation gesetzt. Obgleich zunächst gewisse Häufungen erkennbar schienen, konnte eine statistisch eindeutige Beziehung in keinem Falle nachgewiesen werden. Somit ließ sich ein Zusammenhang zwischen anamnestischen Daten einerseits und bestimmten liquorzytologischen Ergebnissen andererseits nicht herstellen. Es muß dabei jedoch erwähnt werden, daß durch die Liquoruntersuchung, insbesondere durch die quantitative und qualitative Zelluntersuchung auch zusätzlich objektiv faßbare Kriterien gewonnen wurden, die einen Hinweis auf pathologische Veränderungen innerhalb des Zentralnervensystems geben. Die Zellzahl war bei Kindern mit eindeutiger anamnestischer Belastung in 5mal so viel Fällen (1o) pathologisch, wie in den Fällen (2) ohne anamnestische Belastung. Deutlicher war die Anzahl der pathologischen Zellzahlveränderungen bei Vergleich mit den psychisch-neurologischen Befunden: Hier fand sich 14mal (von 66 untersuchten Patienten) eine Zellzahlerhöhung, während bei 17 Kindern ohne einen sicher pathologischen psychisch-neurologischen Befund eine Zellzahlerhöhung in einem Falle angetroffen wurde. Das Zellbild selbst war in nur knapp 1o % aller untersuchten Patienten normal, während es in allen übrigen Fällen als pathologisch angesehen werden mußte. Die pathologischen Veränderungen waren dabei als unspezifisch anzusehen; es zeigte sich eine Verschiebung der Zelltypen sowohl in Richtung auf

*) Für die freundliche Beratung danke ich insbesondere Herrn Dr.Schenzle

die mononucleären Phagozyten als auch in Richtung auf die Lymphozyten; es fand sich, wie gesagt, keine Korrelation einer der Zellverschiebungen mit einem bestimmten Befund.

4. Diskussion der Untersuchungsergebnisse:

Eine differentialdiagnostische Bedeutung des Liquorzellbildes in Zusammenhang mit frühkindlicher Hirnschädigung wurde in der uns bekannten Literatur u.a. von MÜLLER-SCHAUENBURG (1971) vertreten, indem sie bei Kindern mit anamnestisch gesicherten Ernährungsstörungen im Säuglingsalter auch noch in einem späteren Lebensalter vermehrt Fibrozyten nachweisen konnte.

In Zusammenhang mit cerebral-organischen Anfallsleiden konnten OEHMICHEN u. SCHÜTZE (1972) in ca. 9o % auffällige Zellbildveränderungen im Liquor nachweisen; mit ca. 65-7o % der Häufigkeit fanden sich liquorzytologische Veränderungen bei Minderbegabung bzw. Verhaltensstörungen infolge frühkindlicher Hirnschädigung.

In unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit traumatisierenden Ergebnissen konnten gleichfalls liquorzytologische Veränderungen beobachtet werden. Dabei handelt es sich um unspezifische, diagnostisch meist nicht sicher einzuordnende Liqorveränderungen, die ebenso während Allgemeinerkrankungen bei jüngeren Kindern infolge einer organischen Enblock-Reaktionsneigung häufiger zu beobachten sind. Außerdem wurden nach gehäuften Anfällen bei Epilepsie Phagozytosen von Blutfarbstoffabbauprodukten, Verschiebungen der normalen Relation von Lymphozyten zu Monozyten und Reizformen nachgewiesen (OLISCHER, 1973).

Die Untersuchungsergebnisse von MÜLLER-SCHAUENBURG (1971) sind in ihrem Aussagewert fragwürdig geworden, nachdem OEHMICHEN (1973) nachweisen konnte, daß es sich bei den von ihr beschriebenen Fibrozyten um monozytäre oder zum Teil auch lymphozytäre Reizformen handelt und nicht um eine spezifische Zellformation. Schon normalerweise finden sich bei Kindern

vermehrt spindelig geformte Zellen (OLISCHER, 1966), zu deren Genese allerdings keine sicheren Angaben vorliegen.

Ähnlich wie AMMON u. RICHTERICH (197o), die keine spezifischen Veränderungen des Liquorzellbildes in Zusammenhang mit frühkindlicher Hirnschädigung nachweisen konnten, zeigen auch die hier erzielten Ergebnisse in einer prospektiven Studie keine Signifikanz zwischen der klinischen Diagnose "frühkindliche Hirnschädigung" und etwaigen spezifischen Liquorveränderungen. In diesem Krankengut bestand bei 28 von 1o1 Kindern ein gesicherter Hinweis auf cerebral-organisches Anfallsleiden. Die Liquordiagnostik ergab bei 11 Kindern (41 %) eine lymphozytäre Reaktion, bei 16 Kindern (55 %) eine monozytäre Reaktion und bei 1 Kind (4 %) eine lymphozytäre-monozytäre Reaktion. Parallel dazu wurden bei 11 Kindern (4o %) überwiegend Lymphozyten, bei 16 Kindern (56 %) überwiegend Monozyten und bei 1 Kind (4 %) eine gleiche Verteilung beider Zellgruppen nachgewiesen.

Einerseits konnte zwar kein typisches Zellbild bei cerebral-organischem Anfallsleiden beobachtet werden; andererseits aber fand sich bei allen untersuchten Patienten ein eindeutig pathologisches Zellbild.

Analog zu den uncharakteristischen Liquorveränderungen bei jüngeren Kindern während Allgemeinerkrankungen im Sinne einer Enblock-Reaktion (OLISCHER, 1973), hatte die klinische Beobachtung die Hypothese nahegelegt, daß Kinder mit einer frühkindlichen Hirnschädigung auch im späteren Lebensalter während eines allgemeinen Infektes eventuell mit einer Zellzahlerhöhung oder liquorzytologischen Auffälligkeiten reagieren könnten, im Gegensatz zu Kindern ohne frühkindliche Hirnschädigung.

Bei dem hier untersuchten Krankengut hatte lediglich bei 5 Kindern eine fieberhafte Erkrankung unmittelbar vor der Liquordiagnostik stattgefunden. Daher kann eine differenziertere Aussage nicht erfolgen und es muß weiterhin offen bleiben,

ob möglicherweise die Gruppe der hirnorganisch-geschädigten Kinder im Rahmen eines fieberhaften Infektes auch in einem späteren Lebensabschnitt mit liquorzytologischen Auffälligkeiten reagiert im Unterschied zu nicht hirnorganisch vorgeschädigten Kindern.

Nachdem OEHMICHEN u. SCHÜTZE (1972) ausführen, daß die liquorzytologischen Untersuchungen auf Grund der damals vorliegenden und übersehbaren Ergebnisse in das Spektrum der Diagnostik frühkindlicher Hirnschädigung aufzunehmen sind, ist auch jetzt festzustellen, daß der Liquordiagnostik, speziell der Liquorzytologie,eine differentialdiagnostische Bedeutung tatsächlich zukommt, sobald es um die Frage einer hirnorganischen Schädigung geht (zum Ausschluß einer psychoneurotischen Schädigung). Eine Aussage zur Art der Schädigung bzw. zur Symptomatik ist jedoch nicht möglich.

5. Zusammenfassung:

In einer prospektiven Studie wurde geprüft, ob sich bei Kindern auch noch in einer späteren Entwicklungsphase eventuell spezifische Liquorveränderungen nachweisen lassen, die mit der klinischen Diagnose einer frühkindlichen Hirnschädigung in Einklang gebracht werden könnten.

Von 1o2 Kindern einer Jugendpsychiatrischen Abteilung, die sich mit den verschiedensten neurologisch-psychiatrischen Diagnosen in stationärer Betreuung befanden, wurden Liquorzytogramme angefertigt und ausgewertet und danach zu folgenden Parametern in Korrelation gesetzt:

psychiatrisch-neurologische Befunde;
cerebral-organische Anfälle;
technische Untersuchungen (Elektroencephalographie, Röntgen-Schädelaufnahmen, Pneumencephalographie);
ausführliche anamnestische Erhebung.

Der Liquor cerebrospinalis wurde zumeist im Rahmen einer gleichzeitig ausgeführten Pneumencephalographie gewonnen. In den seltensten Fällen waren entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems die Indikation zur Lumbalpunktion.

Nach statistischer Auswertung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen charakteristischen Liquorzellbildveränderungen einerseits und Ergebnissen aus der Anamnese bzw. Untersuchungsbefunden andererseits nicht nachgewiesen werden. Die Liquorzytologie bietet somit keine zuverlässige differentialdiagnostische Methode hinsichtlich einer frühkindlichen hirnorganischen Schädigung. Da jedoch der Anteil pathologisch veränderter liquorzytologischer Befunde hoch ist, könnte gegebenenfalls eine grobe Differenzierung gegenüber rein neurotisch gestörten Kindern und Jugendlichen denkbar sein. Zu diesem Fragenkomplex kann die vorliegende Arbeit jedoch keine eindeutige Stellungnahme abgeben.

Literatur

AMMON, J.R., R.RICHTERICH: Die Ermittlung von Normalwerten der Konzentration von Glucose, Protein und Zellen im Liquor des Kindes. Schweiz.med.Wschr. 1oo, 1317 (197o)

ALZHEIMER, A.: Einige Methoden zur Fixierung der zelligen Elemente der Cerebrospinalflüssigkeit. Zbl. Nervenheilk. Psychiatr. 3o, 449, 19o7

BISCHOFF, A.: Zytodiagnostik des ZNS und seiner Häute. In: Berichte über die 1.Tagung der Dtsch.Gesellscl f.angewandte Zytologie, München 1963

BISCHOFF, A.: Liquorzytodiagnostik. Dtsch.med.Wschr. 96, 1881, 1971

CHESTER, D.C. Fat-laden macrophages in cerebrospinal fluid as an induction of brain demage in children. J.clin.Path. 24, 753, 1971

FUCHS, A., R.ROSENTHAL: Physikalisch-chemische, zytologische und anderweitige Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit. Wien.med.Presse 45, 2o81, 19o4

HEIDRICH, R., K.NIEDNER: Pregnancy and subarachnoid hemorrhage. Europ.Neurol. 3, 38, 197o

HUTTON, W.E.: A survey of the application of the "molecular" membran filter to the study of cerebrospinal fluid cytology. Amer.J.clin. Path. 3o, 4o7, 1958

JESSEN, H.: Cytologie du liquide cephaloarachiedien normal chez l'homme. Monographie critique et pratique. Levina., Masson et Cie. Copenhagen-Paris 1936

KOLÁŘ, V.O., W.ZEMAN: Spinal fluid cytomorphologie. Description of apparatus, technique and findings. Arch. Neurol. (Chic) 18, 44, 1968

MÜLLER, R., W.DÖBELN v. Cytological examination of the cerebrospinal fluid by means of the phase contrast microscope. Acta psychiat.neurol.scand.Suppl. 46, 226, 1948

MÜLLER-SCHAUENBURG, G.: Chronisch-entzündliche Liquorzellbilder im Kindesalter. Inaug.Diss. Tübingen 1971

NAGEOTTE: Bull.Soz.Pediatr. (Paris), 3o, 153, 1911

NISSL, F.: Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie. Zbl.Nervenheilk. Psychiat. 27, 225, 19o4

OEHMICHEN, M., G.SCHÜTZE: Liquorzytologische Befunde bei frühkindlicher Hirnschädigung. Klin.Pädiat. 184, 112, 1972

OEHMICHEN, M.: Cerebrospinal fluid cytologie. An Introduction and Atlas. Thieme-Verlag Stuttgart 1976

OEHMICHEN, M.: Characterization of mononuclear phagozytes of the human CSF using membrane markers. Acta cytol. 2o, 548, 1976

OLISCHER, R.M.: Über Liquorzytologie im Kindesalter. In: Neurologie der Wirbelsäule und des Rückenmarkes im Kindesalter. II.Internat.Symposium Berlin 1962

OLISCHER, R.M.: Über Liquorzytologie im Kindesalter. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiet der Psychiatrie. Neurol. 27, 399, 1964

OLISCHER, R.M.: Verschiedene Zellreaktionen im Liquor cerebrospinalis. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiet der Psychiatrie. Neurologie 31, 63, 1966

OLISCHER, R.M.: Liquorsyndrome. In: Göllnitz,G.: Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters. 158-176, Fischer-Verlag Stuttgart 1973

PRECHTL, H.F.R.: Das leicht hirngeschädigte Kind. Theoretische Überlegungen zu einem praktischen Problem. Aus: van Kinderanalyse tot y-chromosom; c.Rünke,P.E., ,Boeke,W., van Diyk, Deventer 1973

QUINCKE, H.: Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. Berlin.Klin.Wschr. 28, 929, 1891

REHM, O.: Beiträge zur Kenntnis des Liquor cerebrospinalis. I.Zellformen. Dtsch.Z.Nervenheilk. 117-119, 517, 1931

SAYK. M.J.: Ergebnisse neuer liquorzytologischer Untersuchungen mit dem Sedimentierkammerverfahren. Ärztl.Wschr. 9, 1042, 1954

SAYK, M.J.: Zytologie der cerebrospinalflüssigkeit. VEB G.Fischer, Jena 1960

SEAL, S.H.: A method for concentrating cancer sells suspended in large quantities of fluid.Cancer, 9, 866, 1956

SCHÖNENBERG, H.: Eine einfache Methode zur Herstellung gut differenzierbarer Liquorzellpräparate. Dtsch.med.Wschr. 74, 881, 1949

SCHÖNENBERG, H.: Der Liquor cerebrospinalis im Kindesalter. Thieme Stuttgart 1960

SOLCHER, H.: Zur Anatomie und Neuropathologie der Frühfetalzeit. Monographie Gesamtgeb.Neurol. Psychiat. Springer Berlin-Heidelberg-New York 1968

SÖRNÄS, R.: Transformation of mononuclear cells in cerebrospinal fluid. Acta cytol. (Philad.) 15, 545, 1971

SÖRNÄS, R.: The cytologie of the normal cerebrospinal fluid. Acta neurol.scand. 48, 313, 1972

STEIN, B., H.SCHLANGE: Untersuchungen zur Häufigkeit der Hirnschädigung bei verhaltensgestörten Kindern. Archiv Kinderheilk. 183, 29, 1971

STRAUSS, A., L.LETHINEN: Psychopathologie and education of the brain injured child. Vol.1 New York, Grune and Stratton 1947

SZÉCS, T.S.: Neue Beiträge zur Zytologie des Liquor cerebrospinalis: Über Art und Herkunft der Zellen. Z.ges.Neurol.Psychiat. 6, 537, 1911

WEDEMEYER, H.E.: Über die Zellen im Liquor cerebrospinalis bei der Meningitis tuberculosa. Klin.Wschr. 14, 858, 1935

WIDAL, J., L.SICARD, G.RAVANT: Cytologie du liquide céphalorachidienne au cours de quelgues processus meningés chroniques. Bull.Soz.Méd.Hôp.Paris 18, 31, 1901

WIECZOREK, V., J.GREGER: Erfahrungen mit der Liquorzelldiagnostik. Eine Analyse von etwa 5000 liquorzytologischen Untersuchungen. Psychiat.Neurol. (Basel) 150, 42 bzw. 104, 1965

Lebenslauf

Am 29. April 1939 wurde ich, Karl-Heinz Pluta, als Sohn des Schlossers Karl Pluta und seiner Ehefrau Erna, geb. Wawerczinek, in Dessau geboren

Nach Beendigung der Grundschule besuchte ich die Oberschule Philanthropinum in Dessau und legte dort am 7.7.1957 das Abitur ab.

Das Studium der Medizin begann ich zunächst an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena. Nach meinem Wechsel in die Bundesrepublik setzte ich das Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg fort und schloß es am 4. August 1965 mit dem Staatsexamen ab.

Danach arbeitete ich als Medizinal-Assistent an der Medizinischen Poliklinik Würzburg, im Krankenhaus Wertheim am Main (Chirurgie, Gynäkologie und Geburtshilfe) sowie im Kinderkrankenhaus "Kaiserin-Friedrich" auf Norderney.

Nach Beendigung der 2-jährigen Medizinal-Assistentenzeit erhielt ich die Approbation und wurde im April 1968 als Stabsarzt zur Bundeswehr eingezogen. Anschließend war ich über ein Jahr am Pathalogischen Instiut des Katharinen-Hospitals in Stuttgart als Assistent tätig und begann 1970 an der Medizinischen Klinik des Katharinen-Hospitals die Ausbildung für das Fach Innere Medizin. Im Jahre 1975 wurde mir die Facharztanerkennung zuerkannt. Ab September 1976 arbeitete ich als Assistent am Zentralen Röntgen-Institut des Katharinen-Hospitals Stuttgart.

Im April 1978 beendete ich meine Tätigkeit am Katharinen-Hospital und eröffnete im Mai eine eigene Praxis als Internist.